

# BREVET D'INVENTION

**CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 11 AOUT 2004

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

CONFIRMATION DU DÉPÔT EFFECTUÉ  
PAR TÉLÉCOPIE LE 09/08/2003

**BREVET D'INVENTION**  
**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

<b>REMISE DES PIÈCES</b> DATE LIEU N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE  SOLVAY (Société Anonyme) Direction Régionale pour la France 12, Cours Albert Ier F-75383 PARIS CEDEX 08 (France)	
<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif) S 2003/33			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		N°	Date
<b>3 TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Procédé pour la fabrication d'un composé énantiopur			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b> <b>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE</b> <b>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE</b> <b>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation Date Pays ou organisation Date Pays ou organisation Date <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		SOLVAY	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme	
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	Rue du Prince Albert, 33	
	Code postal et ville	1050	BRUXELLES
Pays		Belgique	
Nationalité		belge	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			

ORIGINAL COPY



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE LIEU N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI 09 SEPT 2003 INPI PARIS F 10582	
Vos références pour ce dossier : (facultatif)		S 2003/33	
<b>6 MANDATAIRE</b>			
Nom			
Prénom			
Cabinet ou Société			
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
<b>7 INVENTEUR (S)</b>			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paie ment échelonné de la redevance		Paie ment en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) SOLVAY (Société Anonyme)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

BEST AVAILABLE COPY

Procédé pour la fabrication d'un composé énantiopur

L'invention se rapporte à un procédé pour la fabrication d'un composé énantiopur.

L'obtention de composés énantiopurs est une question de grande importance en industrie pharmaceutique, chimique et biotechnologique. En effet  
5 les deux énantiomères d'une substance chimique de constitution identique peuvent avoir des activités biologiques radicalement différentes. Il est ainsi souhaitable de disposer de réactifs et de techniques de séparation permettant de séparer les énantiomères et d'analyser la pureté énantiomérique des produits pharmaceutiques, chimiques et biotechnologiques. Il est particulièrement  
10 souhaitable de disposer de procédés qui permettent la fabrication à l'échelle préparative d'un énantiomère désiré, par exemple au départ d'un mélange racémique d'énantiomères.

La demande de brevet EP-A-206283 décrit la séparation d'énantiomères de 7,8-difluoro-2,3-dihydro-3-méthyl-4H-[1,4]benzoxazine par dérivatisation avec  
15 le chlorure de (S)-N-Tosylproline suivie de diverses opérations de séparation.

Il était souhaitable de disposer d'un procédé permettant la fabrication d'un grand nombre de composés énantiopurs, en particulier d'acides aminés  
20 énantiopurs, de manière économique en particulier en ce qui concerne les rendements et puretés de composés énantiopurs et l'économie globale du procédé.

L'invention vise à remédier à ces problèmes.

L'invention concerne dès lors un procédé pour la fabrication d'un composé énantiopur comprenant au moins un groupement fonctionnel capable de réagir  
25 avec un groupement carboxyle activé, au départ d'un mélange d'énantiomères dudit composé, procédé dans lequel

(a) on soumet un milieu réactionnel comprenant le mélange d'énantiomères et un réactif à base d'un acide aminé énantiopur, réactif dans lequel au moins un groupement amino de l'acide aminé est protégé par un groupement protecteur et dans lequel au moins un groupement carboxyle de l'acide aminé  
30 est activé, à des conditions adéquates pour faire réagir le groupement fonctionnel capable de réagir avec le groupement carboxyle activé avec le groupement carboxyle activé de manière à former une liaison carbonyle;

- (b) on soumet le mélange de diastéréomères obtenu à une opération de séparation de manière à obtenir au moins une fraction constituée essentiellement d'un diastéréomère;
- 5 (c) on soumet au moins une partie de ladite fraction à une étape de clivage de la liaison carbonyle dans des conditions dans lesquelles le groupement protecteur est essentiellement stable; et
- (d) on récupère le composé énantiopur et un dérivé énantiopur de l'acide aminé dans lequel au moins un groupement amino est protégé par le groupement protecteur.

10 Il a été trouvé, de manière surprenante, que le procédé selon l'invention permet d'obtenir de bons résultats pour la préparation d'énantiomères comprenant au moins un groupement fonctionnel capable de réagir avec le groupement carboxyle activé. Le procédé selon l'invention est particulièrement économique car la consommation en réactif énantiopur nécessaire à la séparation

15 du composé énantiopur peut être limitée grâce à la récupération du dérivé énantiopur de l'acide aminé protégé qui peut être réutilisé de manière aisée.

Par acide aminé on entend désigner, aux fins de la présente invention tout composé comprenant au moins un groupement amino, en particulier un groupement  $\text{NH}_2$  et au moins un groupement carboxyle. Les acides aminés

20 utilisés dans la présente invention sont des acides aminés chiraux contenant au moins un carbone asymétrique. On peut mettre en oeuvre tout acide aminé chiral bien connu en lui-même, d'origine naturelle ou synthétique.

Des exemples de réactifs selon l'invention sont à base, par exemple, des acides aminés naturels suivants :

25 Alanine, Valine, Norvaline, Leucine, Norleucine, Isoleucine, Sérine, Isosérine, Homosérine, Thréonine, Allothréonine, Méthionine, Ethionine, Acide Glutamique, acide pyroglutamique, Acide Aspartique, Asparagine, Cystéine, Cystine, Phénylalanine, Tyrosine, Tryptophane, Lysine, Arginine, Histidine, Ornithine, Glutamine et Citrulline.

30 Les énantiomères non naturels sont également utilisables.

Des exemples d'acides aminés d'origine synthétique utilisables comme base du réactif selon l'invention comprennent, par exemple, les acides aminés suivants :

(1-Naphtyl)alanine, (2-Naphtyl)alanine, Homophénylalanine, (4-Chlorophényl)alanine, (4-Fluorophényl)alanine, (3-Pyridyl)alanine,

35 Phénylglycine, Acide Diaminopimélique (Acide 2-6-Diaminoheptane-1,7-dioloïque), Acide 2-aminobutyrique, Acide-2-aminotétraline-2-carboxylique,

Erythro  $\beta$ -Méthylphenylalanine, Threo  $\beta$ -Méthylphenylalanine, (2-Méthoxyphenyl)alanine, Acide 1-amino-5-hydroxyindane-2-carboxylique, Acide 2-Aminoheptane-1,7-dioïque, (2,6-Diméthyl-4-hydroxyphényl)alanine, Erythro  $\beta$ -Méthyltyrosine, Threo  $\beta$ -Méthyltyrosine.

- 5 Par aminoacide énantiopur on entend désigner un aminoacide chiral constitué essentiellement d'un énantiomère. L'excès énantiomérique (ee) est défini :  $ee(\%) = 100(x_1 - x_2)/(x_1 + x_2)$  avec  $x_1 > x_2$ ;  $x_1$  et  $x_2$  représentent la teneur du mélange en énantiomère 1 ou 2 respectivement.

- 10 On met généralement en oeuvre un aminoacide énantiopur dont l'excès énantiomérique est supérieur ou égal à 99%. On préfère un aminoacide énantiopur dont l'excès énantiomérique est supérieur ou égal à 99,5%. De manière particulièrement préférée on met en oeuvre un aminoacide énantiopur dont l'excès énantiomérique est supérieur ou égal à 99,9%.

- 15 Tout aminoacide énantiopur est utilisable comme base du réactif selon l'invention. De préférence l'acide énantiopur est sélectionné parmi les aminoacides d'origine naturelle ou synthétique nommés ci-dessus. De façon particulièrement préférée, l'acide énantiopur est sélectionné parmi la proline, l'acide glutamique, et l'acide pyroglutamique, éventuellement substitués. L'acide pyroglutamique est tout particulièrement préféré. Dans un  
20 exemple particulier, le réactif est à base de l'acide (2S)-pyroglutamique.

Dans le procédé selon l'invention, au moins un groupement amino du réactif est protégé par un groupement protecteur.

- A titre d'exemples non limitatifs de groupements protecteurs de la fonction amino on peut citer, notamment, les groupements de type alkyle ou aralkyle, substitués ou non, comme le groupement benzyle, diphénylméthyle,  
25 di(méthoxyphényl)méthyle ou triphénylméthyle (trityle), les groupements de type acyle, substitués ou non, comme le groupement formyle, acétyle, trifluoroacétyle, benzoyle ou phtaloyle, les groupements de type aralkyloxy-carbonyle, substitués ou non, comme le groupement benzyloxy-carbonyle, p-chlorobenzyloxy-carbonyle, p-bromobenzyloxy-carbonyle,  
30 p-nitrobenzyloxy-carbonyle, p-méthoxybenzyloxy-carbonyle, benzhydryloxy-carbonyle, 2 (p-biphénylyl)isopropoxy-carbonyle, 2-(3,5 diméthoxyphényl)isopropoxy-carbonyle, p-phénylazobenzyloxy-carbonyle, triphénylphosphonoéthoxy-carbonyle ou  
35 9-fluorénylméthoxy-carbonyle, les groupements de type alkyloxy-carbonyle, substitués ou non, comme le groupement tert butyloxy-carbonyle,

tert amyloxy-carbonyl, diisopropylméthoxy-carbonyl, isopropoxy-carbonyl, éthyloxy-carbonyl, allyloxy-carbonyl, ou 2,2,2-trichloroéthoxy-carbonyl, les groupements de type cycloalkyloxy-carbonyl comme le groupement cyclopentyloxy-carbonyl, cyclohexyloxy-carbonyl, adamantyloxy-carbonyl ou isobornyloxy-carbonyl.

Souvent le groupement protecteur est un groupement sulfonyle en particulier un groupement alkylsulfonyle ou arylsulfonyle, de préférence un groupement arylsulfonyle.

Il a été trouvé que les groupements sulfonyle, en particulier (hétéro)aryl-sulfonyle, permettent une récupération particulièrement efficace du dérivé N-sulfonyle de l'acide aminé énantiopur tout en permettant une récupération quantitative et essentiellement sans racémisation du composé énantiopur.

Des groupements arylsulfonyles typiques mis en œuvre dans le réactif contiennent de 6 à 24 atomes de carbone et sont choisis par exemple parmi les groupements benzènesulfonyle, naphthylsulfonyle, anthracénylsulfonyle, fluorenylsulfonyle et anthraquinonylsulfonyle, éventuellement substitués. Des exemples spécifiques sont choisis parmi le groupement p-toluènesulfonyle (tosyle), mésitylènesulfonyle, méthoxytriméthylphénylsulfonyle. Le groupement p-toluènesulfonyle est préféré.

Dans le procédé selon l'invention, au moins un groupement carboxylique dans le réactif est activé.

Le groupement activé peut être, par exemple, un halogénure d'acide ou un anhydride. Parmi les halogénures d'acides citons les fluorures d'acides, les chlorures d'acides et les bromures d'acides. On met de préférence en œuvre un chlorure d'acide.

Dans un premier mode de réalisation, le réactif contenant le groupement carboxylique activé au préalable est mis en œuvre en tant que tel dans le procédé selon l'invention.

Dans un deuxième mode de réalisation, le groupement carboxylique du réactif est activé in situ, c'est-à-dire par un composé activant présent dans le milieu réactionnel. Un exemple d'une telle méthode est l'activation du groupement carboxyle par le DCC (dicyclohexylcarbodiimide), éventuellement avec un co-activant tel que le HOBT (hydroxybenzotriazole).

Le réactif mis en œuvre dans le procédé selon l'invention peut être obtenu à partir de l'acide aminé énantiopur respectif par des méthodes connues en

elles-mêmes. On peut par exemple introduire un groupement sulfonyle par réaction avec un halogénure de sulfonyle correspondant. Le groupement carboxyle peut par exemple être converti en chlorure d'acide par réaction avec du  $\text{PCl}_5$ .

5        Dans le procédé selon l'invention on fait réagir le réactif selon l'invention avec un mélange comprenant au moins des énantiomères comprenant au moins un groupement fonctionnel capable de réagir avec le groupement carboxyle activé.

10        Souvent, le groupement fonctionnel capable de réagir avec le groupement carboxyle activé est un groupement amino, éventuellement monoalkylé, un groupement hydroxyle ou un groupement thiol.

Dans ce cas, on obtient respectivement des liaisons amides, ester ou thioester à titre de liaison carbonyle.

15        Lorsque le groupement fonctionnel capable de réagir avec le groupement carboxyle activé est un groupement amino on met avantageusement en œuvre un dérivé persilylé du composé contenant ce groupement, pouvant être obtenu par exemple selon la procédure décrite dans la demande EP 184243.

20        Les énantiomères comprenant au moins un groupement fonctionnel capable de réagir avec le groupement carboxyle activé séparables par le procédé selon l'invention sont généralement des aminoacides, des amines primaires ou secondaires, des peptides, des alcools, des hydroxyacides ou des thiols. Le procédé selon l'invention donne de bons résultats pour séparer les énantiomères d'aminoacides, tels que par exemple, les aminoacides d'origine naturelle ou synthétique mentionnés plus haut.

25        Dans un premier mode de réalisation particulièrement préféré, le procédé selon l'invention s'applique à l'obtention d'un  $\alpha$ -aminoacide énantiopur.

30        Dans un deuxième mode de réalisation particulièrement préféré, le procédé selon l'invention s'applique à l'obtention d'un  $\beta$ -aminoacide énantiopur. Le procédé selon l'invention peut également être mis en œuvre pour l'obtention d'autres aminoacides présentant une distance plus importante entre le groupement amino et le groupement carboxyle, tels que des  $\gamma$ ,  $\delta$  ou  $\epsilon$ -aminoacides. Le procédé selon l'invention convient pour l'obtention d'aminoacides cycliques ou acycliques, le groupement amino pouvant être présent au sein d'un hétérocycle.

35        Des exemples spécifiques de  $\beta$ -aminoacides pouvant être obtenus selon le procédé selon l'invention sont choisis, par exemple, parmi la  $\beta$ -homovaline, la



$\beta$ -homophénylalanine, la  $\beta$ -homophénylglycine, la  $\beta$ -homo(3'-pyridyl)glycine, la  $\beta$ -homoalanine, la  $\epsilon$ -trifluoroacétyl- $\beta$ -homolysine, la  $\beta$ -homolysine, l'acide- $\beta$ -homoaspartique, la- $\beta$ -homoproline et l'acide 2-pipéridineacétique.

Le procédé selon l'invention donne de bons résultats également pour  
5 séparer un mélange d'énantiomères d'iminoacides. Par iminoacide on entend désigner tout composé comprenant au moins un groupement NHR, dans lequel R représente un radical organique tel que par exemple un radical alkyle ou aryle, et au moins un groupement carboxyle. De tels iminoacides sont par exemple ceux appartenant au groupe constitué de Proline, Acide pipécolique (Acide pipéridine-  
10 2-carboxylique), Acide morpholine-3-carboxylique, Acide pipérazine-2-carboxylique, Acide 1-Thia-4-azacyclohexane-3-carboxylique,  $\alpha$ -Méthylproline, Cis-4 -hydroxyproline, Baïkaine (Acide 1,2,3,5-tétrahydropyridine-2-carboxylique), Acide Cis-4 -hydroxypipécolique, Acide Trans-5 -hydroxypipécolique, Acide 1,2,3,4-tetrahydronorharmane-1-carboxylique, Acide  
15 1,2,3,4-tétrahydro-6 -hydroxyisoquinoline-3-carboxylique, Acide 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-3-carboxylique, Acide 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-1-carboxylique et N-Méthylvaline.

Dans le procédé selon l'invention, le mélange d'énantiomères mis en œuvre est de préférence un mélange racémique. Il peut également être un  
20 mélange enrichi en l'un des énantiomères, pouvant être obtenu par exemple par une réaction stéréosélective.

Dans l'étape (a) du procédé selon l'invention on travaille souvent dans un milieu réactionnel basique. On travaille, de préférence, en présence d'au moins une base. A titre de base conviennent notamment des bases d'amine tertiaires  
25 tels que par exemple la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine, qui comprennent une fonctionnalité basique respectivement ou la N,N,N,N-tétraméthyléthylènediamine qui comprend 2 fonctionnalités basiques. La triéthylamine est préférée.

La quantité de base à mettre en œuvre, le cas échéant, dépend de la  
30 quantité du réactif et du nombre de fonctionnalités basiques dans la base. Le rapport molaire entre le réactif et les fonctionnalités basiques est généralement d'au moins 1. Le rapport est généralement d'au plus 2. Un rapport de 1 donne de bons résultats.

L'étape (a) du procédé selon l'invention est généralement effectué dans un  
35 système de solvant, dans lequel le mélange d'énantiomères et le réactif possèdent une solubilité suffisante et le groupement fonctionnel capable de réagir avec le

groupement carboxyle activé possède une nucléophilicité suffisante pour réagir avec ledit groupement. Conviennent, par exemple, à titre de système de solvant des systèmes comprenant au moins un solvant organique polaire. Des solvants organiques polaires utilisables sont, par exemple les éthers aliphatiques ou alicycliques tels que le diéthyléther, la tétrahydrofuranne ou la 1,4-dioxanne ainsi que les esters aliphatiques tels que par exemple l'acétate d'éthyle, qui est préféré, les amides secondaires aliphatiques tels que par exemple la diméthylformamide et la diméthylacétamide ou par exemple la N-méthylpyrrolidone ou l'acétonitrile.

La quantité du réactif à mettre en oeuvre dépend du nombre de groupements fonctionnels dans le composé organique capables de réagir avec le groupement carboxyle activé. On met généralement en oeuvre au moins 1 équivalent molaire de réactif par groupement fonctionnel capable de réagir avec le groupement carboxyle activé. Généralement, on met en oeuvre au plus 10 équivalents molaires de réactif par groupement fonctionnel capable de réagir avec le groupement carboxyle activé. Le plus souvent, on met en oeuvre au plus 5 équivalents molaires de réactif par groupement fonctionnel capable de réagir avec le groupement carboxyle activé. De préférence, on met en oeuvre au plus 3 équivalents molaires de réactif par groupement fonctionnel capable de réagir avec le groupement carboxyle activé. De manière particulièrement préférée, on met en oeuvre de 1,1 à 2,5 équivalents molaires de réactif par groupement fonctionnel capable de réagir avec le groupement carboxyle activé.

Dans le procédé selon l'invention, la durée pendant laquelle on fait réagir le réactif avec le mélange comprenant les énantiomères est généralement inférieure ou égale à 10 h. Le plus souvent, la durée est inférieure ou égale à 5 h. De préférence la durée est inférieure ou égale à 3 h. De bons résultats sont obtenus avec une durée supérieure ou égale à 15 min. En pratique, on applique le plus souvent une durée supérieure ou égale à 30 min. Une durée de 30 à 90 min convient bien.

La température à laquelle on fait réagir, à l'étape (a) le réactif avec le mélange comprenant au moins les énantiomères d'un composé organique est généralement inférieure ou égale à 50°C. Le plus souvent, la température est inférieure ou égale à 30°C. La température est généralement supérieure ou égale à -30°C. Le plus souvent, la température est supérieure ou égale à -10°C.

A l'étape (b) du procédé selon l'invention, on soumet un mélange de diastéréomères issu de l'étape (a) à une opération de séparation de manière à obtenir au moins une première fraction constituée essentiellement d'un

diastéréomère. Des opérations de séparation utilisables pour la séparation d'un mélange de diastéréomères sont connues en elles mêmes. A titre d'exemple citons les opérations de distillation, de cristallisation et de chromatographie gazeuse ou liquide. Parmi ces opérations, les opérations de cristallisation et de chromatographie liquide, telles que par exemple la chromatographie sur un absorbant solide tel que l'alumine ou la silice, sont préférées. La silice est particulièrement préférée.

En particulier, les diastéréomères obtenus au départ d'un réactif N-sulfonyle, donnent de bons résultats de séparation préparative par chromatographie sur silice, en particulier sur silice non greffée.

Dans une variante du procédé selon l'invention, on soumet le mélange de diastéréomères obtenu à l'opération de séparation sans épuration préalable. Le procédé et le réactif selon l'invention permettent de ne pas isoler le mélange brut de diastéréomères et d'effectuer l'opération de séparation sans épuration préalable.

A l'issue de l'étape (b) on obtient au moins une fraction constituée essentiellement d'un diastéréomère. Généralement, l'excès diastéréomérique de cette fraction est supérieur ou égal à 90%. Souvent, l'excès diastéréomérique est supérieur ou égal à 95%. De préférence, il est supérieur ou égal à 97%. On peut même atteindre un excès diastéréomérique supérieur ou égal à environ 99%.

En particulier lorsque le mélange d'énantiomères mis en œuvre à l'étape (a) est un mélange racémique, on peut obtenir à l'étape (b) également une deuxième fraction constituée essentiellement d'un autre diastéréomère, présentant souvent un excès diastéréomérique tel que décrit ci-avant, et permettant l'obtention de l'autre énantiomère du composé.

A l'étape (c) du procédé selon l'invention, on soumet au moins une partie de la première fraction à une étape de clivage de la liaison carbonyle dans des conditions dans lesquelles le groupement protecteur est essentiellement stable.

On peut par exemple effectuer une réaction d'hydrolyse ou d'alcoolyse à titre d'étape de clivage. Une étape d'hydrolyse est préférée.

Il a été trouvé qu'il est possible, en particulier lorsque on utilise un réactif comprenant un groupement protecteur sulfonyle, de cliquer de manière sélective la liaison carbonyle du diastéréomère substantiellement sans induire une racémisation dans le dérivé d'acide aminé protégé ni dans le composé énantiopur libéré.

Par « conditions dans lesquelles le groupement protecteur essentiellement stable » on entend désigner en particulier des conditions dans lesquelles le taux de déprotection (quantité de groupement protecteur altéré par rapport à la quantité initiale de groupement protecteur dans la fraction) du groupement amino est inférieur ou égal à 20%. Souvent, ce taux est inférieur ou égal à 10%. De préférence, il est inférieur ou égal à 5%. Un taux de déprotection inférieur ou égal à 1% est plus particulièrement préféré.

On effectue l'étape de clivage généralement à une température supérieure ou égale à 60°C. Souvent, cette température est supérieure ou égale à 70°C. Une température supérieure ou égale à 80°C est préférée. On effectue l'étape de clivage généralement à une température inférieure ou égale à 150°C. Souvent, cette température est inférieure ou égale à 130°C. Une température inférieure ou égale à 120°C est préférée.

On effectue l'étape de clivage généralement à une pression supérieure ou égale à 1 bar (pression atmosphérique). Une pression supérieure ou égale à 2 bar est préférée. On effectue l'étape de clivage généralement à une pression inférieure ou égale à 30 bars. Une pression inférieure ou égale à 5 bars est préférée.

Dans une première variante de l'étape (c), la réaction de clivage est effectuée en milieu acide. Cette variante convient particulièrement bien lorsque la liaison carbonyle est une liaison amide.

Dans cette variante, on met avantageusement en œuvre une solution aqueuse d'acide minérale, tel que l'acide sulfurique, l'acide phosphorique ou des acides halogénés tels que par exemple l'acide fluorhydrique et l'acide chlorhydrique. L'acide chlorhydrique est préféré.

Le cas échéant, la normalité de la solution aqueuse est généralement d'au moins 1N. Souvent, la normalité est d'au moins 2N. De préférence, elle est d'au moins 3N. La normalité de la solution aqueuse est généralement d'au plus 8N. Souvent, la normalité est d'au plus 6N. De préférence, elle est d'au plus 4N.

Dans une deuxième variante de l'étape (c), la réaction de clivage est effectuée en milieu alcalin. Cette variante convient particulièrement bien lorsque la liaison carbonyle est une liaison ester ou thioester.

Dans cette variante, on met avantageusement en œuvre une solution aqueuse d'une base, telle que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium ou le carbonate de sodium.

Dans cette variante, la réaction de clivage est généralement effectuée à un pH d'au moins 9, de préférence d'au moins 11. Dans cette variante, la réaction de clivage est généralement effectuée à un pH d'au plus 13, de préférence d'au plus 12.

5 Un ester ou un thioester, en particulier un thioester, peut éventuellement être clivé également dans un milieu aqueux neutre ou acide.

Dans l'étape (d) du procédé selon l'invention, on récupère le composé énantiopur et un dérivé énantiopur de l'acide aminé dans lequel au moins un

10 La récupération peut être effectuée par exemple par des techniques de séparation telles que discutées plus haut dans le contexte de l'étape (b). Dans une variante préférée, on récupère le dérivé énantiopur de l'acide aminé dans lequel au moins un groupement amino est protégé par une opération d'extraction, par exemple avec un solvant tel que décrit plus haut à l'étape (a).

15 De bons résultats sont obtenus, en particulier pour des dérivés N-sulfonyl avec les solvants polaires, en particulier les esters, de préférence l'acétate d'éthyle. Les dérivés N-sulfonyl, en particulier les dérivés N-arylsulfonyl peuvent être épurés, si nécessaire, de manière aisée par cristallisation.

20 On peut régénérer du réactif au départ du dérivé énantiopur de l'acide aminé récupéré, par exemple par les méthodes d'activation discutées plus haut. Le dérivé énantiopur de l'acide aminé récupéré peut être réutilisé et/ou recyclé, par exemple, dans des réactions de fabrication conformes à l'étape (a), éventuellement après épuration et/ou activation.

25 Dans une variante du procédé selon l'invention, on récupère à l'issue de l'étape (b) en outre au moins une deuxième fraction contenant au moins un autre diastéréomère, que l'on soumet à une opération de clivage conforme à l'étape (c) et on récupère d'une part une quantité supplémentaire de dérivé énantiopur de l'acide aminé et éventuellement une fraction enrichie en l'autre énantiomère du composé comprenant un groupement fonctionnel capable de réagir avec le

30 groupement carboxyle activé.

Le procédé et le réactif selon l'invention peuvent être utilisés pour la séparation préparative ou analytique d'énantiomères. Le procédé et le réactif conviennent bien pour la séparation préparative d'énantiomères.

35 L'invention concerne aussi l'utilisation d'un réactif à base d'acide glutamique ou pyroglutamique énantiopur, réactif dans lequel au moins un groupement amino de l'acide aminé est protégé par un groupement protecteur

sulfonyle tel que décrit plus haut et dans lequel au moins un groupement carboxyle de l'acide-amino est activé tel que décrit plus haut, pour la fabrication d'un composé énantiopur comprenant au moins un groupement fonctionnel capable de réagir avec le groupement carboxyle activé.

- 5 Ce réactif a donné de particulièrement bons résultats de préparation économique de composés énantiopurs.

Les exemples ci-après entendent illustrer l'invention sans toutefois la limiter.

### Exemple 1

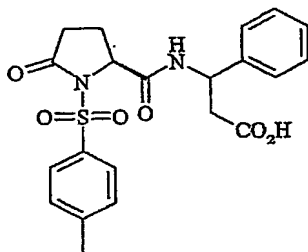
#### 10 Chlorure de (2S)-1-tosyl-pyroglutamyle

48,2 g (0,15 mol, 1 éq.) d'acide *N*<sub>α</sub>-tosyl-L-glutamique ont été mis en solution dans 400 mL d'éther éthylique. Le milieu réactionnel a été placé sous azote à 0°C. 94,9 g (0,45 mol, 3 éq.) de PCl<sub>5</sub> ont été alors ajoutés à 0°C. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 15 à 20 h.

- 15 L'excès de PCl<sub>5</sub> a ensuite été filtré sur fritté et 750 mL d'éther de pétrole ont été additionnés au filtrat. Le mélange a été placé au réfrigérateur et un solide blanc a précipité. Il a été récupéré par filtration (Rdt : 80%).

### Exemple 2.1.

#### 3-[5-(5S)-(1-tosyl)-(2-pyrrolidonyl)]acétamide-3-phényl-β-alanine



20

On a préparé par des procédures analogues à la demande de brevet EP184243 au nom de la Demanderesse une solution de 91mmol D/L acide-3-amino-3-phénylpropionique persilylé dans 130 mL d'acétate d'éthyle.

- 25 25,6 g (83 mmol, 1 éq.) de chlorure de (2S)-1-tosyl-pyroglutamyle ont été mis en solution dans 130 mL d'acétate d'éthyle. La solution a été placée sous azote à 0°C.

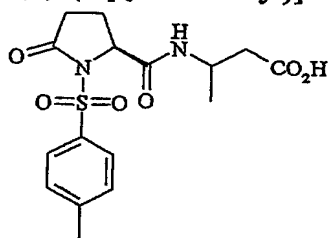
La solution d'acide-amino silylé a alors été additionnée, puis 12,7 g (125 mmol, 1,5 éq.) de triéthylamine en solution dans 40 mL d'acétate d'éthyle ont aussi été additionnés.

Après environ 30 min, la réaction a été arrêtée. Le milieu a été lavé avec 200 mL de solution aqueuse de  $\text{KHSO}_4$  5%, puis 200 mL de solution aqueuse de NaCl 5%, et enfin par 200 mL d'eau.

- 5 La phase organique a été évaporée pour donner une huile, qui a été reprise une première fois dans l'éther éthylique pour précipiter un solide qui a été filtré sur büchner. Ce solide a été à nouveau repris dans l'éther éthylique, qui après filtration, séchage à l'étuve et broyage a donné 31 g d'une poudre (Rdt : 86%).

**Exemple 2.2.**

**3-[5-(5*S*)-(1-tosyl)-(2-pyrrolidonyl)]acétamide-3-méthyl-β-alanine**

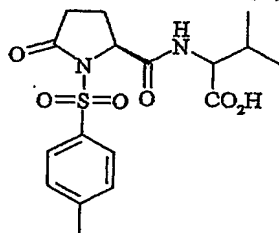


10

Le mode opératoire correspondait à celui de l'exemple 2.1 mais la réaction a été effectuée au départ de 60 mmol DL-3-méthyl-β-alanine. Le rendement obtenu était de 76%.

**Exemple 2.3.**

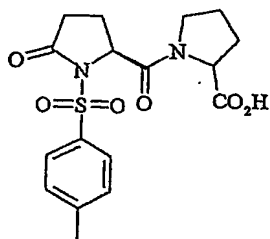
15 **Acide 2-[5-(5*S*)-(1-tosyl)-(2-pyrrolidonyl)]acétamide-3-méthyl-butanoïque**



Le mode opératoire correspondait à celui de l'exemple 2.1 mais la réaction a été effectuée au départ de 70 mmol DL-valine. Le rendement obtenu était de 84%.

**Exemple 2.4.**

20 **3-[5-(5*S*)-(1-tosyl)-(2-pyrrolidonyl)]acétamide-proline**



Le mode opératoire correspondait à celui de l'exemple 2.1 mais la réaction a été effectuée au départ de 70 mmol DL-proline. Le rendement obtenu était de 84%.

**Exemple 3.1.**

**Séparation de diastéréomères de 3-[5-(5S)-(1-tosyl)-(2-pyrrolidonyl)]acétamide-3-phényl-β-alanine**

Un mélange diastéréoisomérique de 30 g d'acide 3-amino-3-phénylpropionique protégé obtenu selon l'exemple 2.1 a été séparé en MPLC sur gel de silice (phase stationnaire : Porasil 15-20 μm, phase mobile : acétate d'éthyle + 0,1% d'acide acétique) pour donner 9 g d'un diastéréoisomère ( $t_r = 4,30$  min) avec un ed de 98,7% et 15 g de l'autre diastéréoisomère ( $t_r = 4,55$  min) avec un ed de 96,3%.

**Exemple 3.2.**

**Séparation de diastéréomères de 3-[5-(5S)-(1-tosyl)-(2-pyrrolidonyl)]acétamide-3-méthyl-β-alanine**

Un mélange diastéréoisomérique de 17 g d'acide 3-aminobutyrique protégé ( $t_r = 3,00$  et  $3,25$  min) obtenu selon l'exemple 2.2 a été séparé en HPLC phase inverse (Phase stationnaire : Chromasil C18, phase mobile : gradient eau / acétonitrile / acide acétique) ; 5,7 g d'un diastéréoisomère ont été obtenus, avec un ed de 97,7% et 6,5 g de l'autre diastéréoisomère, avec un ed de 92,7%.

**Exemple 4.1.**

**Isolation d'acide 3-amino-3-phénylpropionique énantiopur et récupération d'acide  $N_\alpha$ -tosyl-L-glutamique**

On a traité 3,3 g de la fraction diastéréoisomérique à  $t_r = 4,30$  min récupérée à l'exemple 3.1, dans 100 mL d'acide chlorhydrique 4N, à 120°C, dans un autoclave, pendant 16h. 2,2 g d'acide  $N_\alpha$ -tosyl-L-glutamique ont ainsi pu être récupérés par extraction à l'acétate d'éthyle (rendement : 95%).

L'acide 3-amino-3-phénylpropionique, présent dans la phase aqueuse, a été isolé sous sa forme neutre après chromatographie sur résine Dowex AG 50 W  $\text{NH}_4^+$ . 1,0 g de l'isomère D ont été isolés, avec un excès énantiomérique de 98,4% (rendement : 79%).



## REVENDICATIONS

- 1 - Procédé pour la fabrication d'un composé énantiopur comprenant au moins un groupement fonctionnel capable de réagir avec un groupement carboxyle activé, au départ d'un mélange d'énantiomères dudit composé,
- 5      procédé dans lequel
- (a) on soumet un milieu réactionnel comprenant le mélange d'énantiomères et un réactif à base d'un aminoacide énantiopur, réactif dans lequel au moins un groupement amino de l'acide est protégé par un groupement protecteur et dans lequel au moins un groupement carboxyle de l'acide est activé, à des conditions adéquates pour faire réagir le groupement fonctionnel capable de réagir avec le groupement carboxyle activé avec le groupement carboxyle activé de manière à former une liaison carbonyle;
- 10      (b) on soumet le mélange de diastéréomères obtenu à une opération de séparation de manière à obtenir au moins une fraction constituée essentiellement d'un diastéréomère;
- 15      (c) on soumet au moins une partie de ladite fraction à une étape de clivage de la liaison carbonyle dans des conditions dans lesquelles le groupement protecteur est essentiellement stable; et
- 20      (d) on récupère le composé énantiopur et un dérivé énantiopur de l'acide dans lequel au moins un groupement amino est protégé par le groupement protecteur.
- 2 - Procédé selon la revendication 1, dans lequel le groupement carboxyle activé est un halogénure d'acide ou un anhydride, de préférence un chlorure d'acide.
- 25      3 - Procédé selon la revendication 1 ou 2 dans lequel le groupement carboxyle est activé in situ.
- 4 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel le groupement protecteur est un groupement sulfonyle en particulier un groupement alkylsulfonyle ou arylsulfonyle, de préférence un groupement arylsulfonyle.
- 30      5 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel le réactif est à base d'un aminoacide énantiopur sélectionné parmi le groupe

constitué de Alanine, Valine, Norvaline, Leucine, Norleucine, Isoleucine, Sérine, Isosérine, Homosérine, Thréonine, Allothréonine, Méthionine, Ethionine, Acide Glutamique, Acide pyroglutamique, Acide Aspartique, Asparagine, Cystéine, Cystine, Phénylalanine, Tyrosine, Tryptophane, Lysine, Arginine, Histidine, 5 Ornithine, Glutamine, Citrulline, (1-Naphtyl)alanine, (2-Naphtyl)alanine, Homophénylalanine, (4-Chlorophényl)alanine, (4-Fluorophényl)alanine, (3-Pyridyl)alanine, Phénylglycine, Acide Diaminopimélique (Acide 2-6-Diaminoheptane-1,7-diïque), Acide 2-aminobutyrique, Acide-2-aminotétraline-2-carboxylique, Erythro  $\beta$ -Méthylphenylalanine, Threo  $\beta$ -Méthylphenylalanine, 10 (2-Méthoxyphényl)alanine, Acide 1-amino-5-hydroxyindane-2-carboxylique, Acide 2-Aminoheptane-1,7-diïque, (2,6-Diméthyl-4-hydroxyphényl)alanine, Erythro  $\beta$ -Méthyltyrosine et Threo  $\beta$ -Méthyltyrosine.

6 - Procédé selon la revendication 5, dans lequel le réactif est à base de l'acide (2S)-pyroglutamique.

15 7 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel l'étape (a) est effectuée en présence d'une base et à une température de -30 à +50°C.

8 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel l'étape (b) est une opération de cristallisation ou une opération de 20 chromatographie.

9 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel le groupement fonctionnel capable de réagir avec le groupement carboxyle activé est choisi parmi un groupement amino, éventuellement monoalkylé, un groupement hydroxyle ou un groupement thiol.

25 10 - Procédé selon la revendication 9, dans lequel la liaison carbonyle est une liaison amide et la réaction de clivage est effectuée en milieu acide.

11 - Procédé selon la revendication 10, dans lequel on met en œuvre une solution aqueuse d'acide minéral, de préférence l'acide chlorhydrique, présentant une normalité de 1 à 8 N.

30 12 - Procédé selon la revendication 10 ou 11, dans lequel on effectue la réaction de clivage à une température de 60 à 150°C.

13 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 9 à 12, dans lequel le composé comprenant le groupement fonctionnel capable de réagir avec le groupement carboxyle activé est un aminoacide.

5 14 - Procédé selon la revendication 13, dans lequel l'acide aminé est un  $\beta$ -acide aminé.

15 - Procédé selon la revendication 9, dans lequel la liaison carbonyle est une liaison ester ou thioester et la réaction de clivage est effectuée en milieu alcalin.

10 16 - Procédé selon la revendication 15, dans lequel la réaction de clivage est effectuée à un pH de 8 à 12.

17 - Procédé selon la revendication 15 ou 16, dans lequel on effectue la réaction de clivage à une température de 60 à 120°C.

15 18 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 15 à 17, dans lequel le composé comprenant le groupement fonctionnel capable de réagir avec le groupement carboxyle activé est un alcool.

20 19 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, dans lequel on récupère à l'issue de l'étape (b) en outre au moins une deuxième fraction contenant au moins un autre diastéréomère, que l'on soumet à une opération de clivage conforme à l'étape (c) et on récupère d'une part une quantité supplémentaire de dérivé énantiopur de l'acide aminé et éventuellement une fraction enrichie en l'autre énantiomère du composé comprenant un groupement fonctionnel capable de réagir avec le groupement carboxyle activé.

20 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, dans lequel on régénère du réactif au départ du dérivé énantiopur de l'acide aminé récupéré.

25 21 - Utilisation d'un réactif à base d'acide glutamique ou pyroglutamique énantiopur, réactif dans lequel au moins un groupement amino de l'acide aminé est protégé par un groupement protecteur sulfonyle et dans lequel au moins un groupement carboxyle de l'acide aminé est activé, pour la fabrication d'un composé énantiopur comprenant au moins un groupement fonctionnel capable de  
30 réagir avec le groupement carboxyle activé.

CONFIRMATION DE LA TELECOPIE  
ENVOYÉE LE: 09/09/2003



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235\*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1./1..  
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		S 2003/33	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0310582	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Procédé pour la fabrication d'un composé énantiopur			
LE(S) DEMANDEUR(S) : SOLVAY (Société Anonyme) Rue du Prince Albert, 33 B-1050 BRUXELLES (Belgique)			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		CALLENS	
Prénoms		Roland	
Adresse	Rue	Kerkplein 2, Bte 2	
	Code postal et ville	1850	GRIMBERGEN (Belgique)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) SOLVAY (Société Anonyme)		09 SEP. 2003 	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

DECOPIABLE COPY